

Литий – эссенциальный микронутриент

А. В. Пронин¹, К. С. Остренко², О. А. Громова¹, А. Г. Калачева¹

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Минздрава России

² ФГБНУ "Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных"

Уже более 60 лет высокие дозы лития (сотни мг в расчете на элементный литий) используются для лечения биполярного аффективного расстройства. Проведенные за последние 20 лет экспериментальные исследования показывают, что нейропротективные и нейротрофические эффекты лития в гораздо меньших дозировках (сотни мкг) имеют существенный потенциал в неврологии — для профилактики и лечения ишемических повреждений и дегенеративных заболеваний ЦНС.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор (BDNF), гликоген синтетаза-киназа-3 (GSK-3), литий.

For over 60 years, high doses of lithium (hundreds of milligrams of elemental lithium) have being used to treat bipolar disorder. However, only during the past 20 years the relevant basic and clinical studies have shown that neuroprotective and neurotrophic effects of lithium are possible in much smaller doses (hundreds of micrograms of elemental lithium). These data indicate a significant potential for the clinical applications of lithium-based drugs in modern neurology for the purposes of prevention and treatment of neurodegenerative and ischemic pathologies.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glycogen synthase kinase-3 (GSK-3), lithium.

Соли лития уже более 60 лет используются в психиатрической практике для лечения биполярных расстройств. В настоящее время основным медицинским показанием для применения лития является лечение биполярного аффективного расстройства, также соли лития применяются в качестве препарата второго ряда для лечения депрессии [1, 2]. Кроме того, препараты лития имеют антисуицидальные свойства [3].

В психиатрии литий (прежде всего в форме карбоната лития) применяется в дозах, исчисляемых сотнями мг в расчете на элементный литий (чему соответствует 2—10 г карбоната лития). Такие дозы приводят к проявлению тяжелых нежелательных эффектов во время терапии (патология почек, тератогенез).

Терапевтический диапазон концентраций ионов лития, рекомендуемый для терапии биполярных и других психиатрических расстройств, составляет 0.6–1.0 ммоль/л (оптимально – 0.8 ммоль/л). Для достижения равновесных концентраций лития, требуется прием карбоната лития в течение 6-10 суток [4].

При превышении верхней границы терапевтического интервала концентраций лития (более 1.0 ммоль/л) отмечаются побочные эффекты. Концентрации Li^+ в 1.5-2.5 ммоль/л ассоциированы со слабой токсичностью, 2.5-3.5 ммоль/л – с тяжелым отравлением, а превышение порога в 3.5 ммоль/л может быть опасным для жизни [5].

При хронической интоксикации литием отмечаются поражения почек: токсическое повреждение гломерулярного и тубулярного аппарата почек, угнетение активности антидиуретического гормона, протеинурия и полиурия. Отмечаются нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы (развиваются аритмия и гипотония) и щитовидной железы (угнетение выработки тиреоидных гормонов). При тяжелых отравлениях карбонатом лития в качестве антидота используются растворы NaCl. [6-9]

Новая стратегия в терапии литием – применение микродоз препаратов лития.

Эссенциальность лития была впервые продемонстрирована M.Anke с соавт. в 1976-1980 годах, а также Авцын А.П. с соавт., 1991 [10].

Суточная потребность лития, по последним данным [11] составляет около 14,3 мкг/кг/сутки.

В настоящее время установлено, что действие лития опосредовано очень сложным и многообразным влиянием на различные внутриклеточные процессы, включая транскрипцию определенных генов.

Исследования последних лет показали, что применение лития оправдано не только в психиатрической практике. Например, у пациентов с биполярным расстройством, проходивших литиевую терапию, отмечено улучшение состояния белого вещества головного мозга — эффект, весьма важный для терапии ряда неврологических заболеваний [12].

Существенный потенциал применения препаратов лития в неврологии обусловлен установленными нейропротективными и нейротрофическими эффектами лития и преимущественным накоплением лития в нервной ткани (в частности, в лобной коре) [13, 14].

Еще раз важно подчеркнуть, что, по имеющимся данным, профилактические и терапевтические эффекты препаратов лития проявляются при достаточно низких его дозах (от сотен мкг до единиц мг в расчете на элементный литий).

Ион лития проявляет свои эффекты путем активации нейропротективных и нейротрофических клеточных каскадов. Механизмы, посредством которых осуществляются эти эффекты лития, включают ингибирование киназы-3 гликоген синтетазы (GSK-3), индукцию аутофагии, ингибирование NMDA-рецепторов, антиапоптотическое действие и увеличение секреции мозгового нейротрофического фактора (BDNF).

- Инактивация литием GSK-3 моделирует процессы активации синаптической пластичности и выживания нейронов через белковые взаимодействия в сигнальном каскаде Wnt/ β -катенин. Литий, попадающий в

нейроны ингибирует активность GSK-3 и, тем самым, активирует процессы синаптической пластичности и выживания нейронов.

- Литий ингибирует ферменты инозитол монофосфатазу (IMPase) и инозитол полифосфат-1-фосфатазу. Взаимодействие иона лития с этими ферментами снижает их активность, что приводит к формированию необходимого уровня активности аутофагии в нейронах [15].

- Литий ингибирует NMDA-рецепторы за счет значительного ослабления фосфорилирования NR2B и NR2A субъединиц NMDA рецепторов [16].

- Литий повышает содержание антиапоптотических белков (bcl-2, HSP70), снижает продукцию проапоптотических факторов (BAX, p53) [17].

- Литий активирует и увеличивают уровень BDNF в гиппокампе, а также, лобной, и височной доле коры головного мозга крыс [18].

Кроме этого является доказанной роль ионов лития во многих процессах в организме, например в метаболизме простых сахаров [19, 20], в обмене липидов [21], регуляции артериального давления [22].

Вывод: Основные эссенциальные эффекты лития заключаются в том, что у здорового человека литий поступающий с пищей и водой поддерживает нормальную возбудимость ЦНС и тонус сосудов, путем предупреждения избыточной концентрации норадреналина в ЦНС, а также путем регуляции натрия в нервных и мышечных клетках. При достаточной обеспеченности литием чувствительность мозга к дофамину повышается, что снижает риск болезней зависимости.

Проведенный систематический анализ указал на существование ряда параллельных механизмов воздействия лития на организм. Во-первых, ионы лития участвуют в гомеостазе одновалентных и двухвалентных катионов, что, в частности, оказывает влияние на регуляцию артериального давления. Во-вторых, участие ионов лития в метаболизме простых сахаров, липидов и простагландинов позволяет предположить антиатеросклеротический и антидиабетический эффекты препаратов лития. В-третьих, ионы лития

модулируют гомеостаз разных нейротрансмиттеров. В-четвертых, ионы лития увеличивают синтез нейротрофических факторов (прежде всего, BDNF) и, кроме того, повышает чувствительность клеток нервной системы к воздействию нейротрофинов.

Список литературы

1. Goodwin FK. Rationale for using lithium in combination with other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(suppl 5):18-24.
2. Lin D, Mok H, Yatham LN. Polytherapy in bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2006;20:29-42. doi: 10.2165/00023210-200620010-00003.
3. Tondo L, Baldessarini RJ. Long-term lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2009;18:179-183.
4. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(3):666-674.
5. El Balkhi S, Megarbane B, Poupon J, Baud FJ, Galliot-Guilley M. Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful? *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(1):8-13 doi.
6. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR *Lancet*. 2012 Feb 25; 379(9817):721-8.
7. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know? Lehmann SW, Lee J J *Affect Disord*. 2013 Apr 5; 146(2):151-7.
8. Lithium-associated hyperparathyroidism and hypercalcaemia: a case-control cross-sectional study. Albert U, De Cori D, Aguglia A, Barbaro F, Lanfranco F, Bogetto F, Maina G J *Affect Disord*. 2013 Nov; 151(2):786-90.
9. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR *Lancet*. 2015 Aug 1; 386(9992):461-8.

10. Авцын А. П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков и др. – М.: Медицина, 1991. - 496с.

11. Aral H, Vecchio-Sadus A. Toxicity of lithium to humans and the environment--a literature review. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2008 Jul;70(3):349-56.

12. Gildengers AG, Butters MA, Aizenstein HJ, Marron MM, Emanuel J, Anderson SJ, Weissfeld LA, Becker JT, Lopez OL, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd. Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2014. doi: 10.1111/bdi.12260.

13. Gogoleva IV. The influence of organic salts of lithium, magnesium and selenium in elemental homeostasis of the brain on the background of experimental chronic bilateral occlusion of common carotid arteries. [dissertation]. M. 2009.

14. Zangieva ZK, Torshin IJu, Gromova OA. Soderzhanie mikrojelementov v nervnoj tkani i ishemicheskij insul't. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;113:3:30-36. (In Russ.)

15. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR: Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 1989; 59: 411–419. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90026-3](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(89)90026-3)

16. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang D-M. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem.* 2002;80:589-597.

17. Wada A, Yokoo H, Yanagita T, Kobayashi H. Lithium: potential therapeutics against acute brain injuries and chronic neurodegenerative diseases. *J Pharmacol Sci.* 2005 Dec;99(4):307-21.

18. Frey B. N., Andreazza, A. C., Cereser, K. M., Martins, M. R., Valvassori, S. S., Reus, G. Z., Quevedo, J., and Kapczinski, F. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sci.* 2006 Jun 13;79(3):281-6. Epub 2006 Feb 7. [doi:10.1016/j.lfs.2006.01.002](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.01.002)

19. Bosch F, Rodriguez-Gil JE, Hatzoglou M, Gomez-Foix AM, Hanson RW. Lithium inhibits hepatic gluconeogenesis and phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression. *J Biol Chem.* 1992;267(5):2888-2893.
20. Nordenberg J, Kaplansky M, Beery E, Klein S, Beitner R. Effects of lithium on the activities of phosphofructokinase and phosphoglucomutase and on glucose-1,6-diphosphate levels in rat muscles, brain and liver. *Biochem Pharmacol.* 1982;31(6):1025-1031.
21. Svensson J, Herlitz H, Lundberg PA, Johannsson G. Adiponectin, leptin, and erythrocyte sodium/lithium countertransport activity, but not resistin, are related to glucose metabolism in growth hormone-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2290-6 Epub 2005 Ja.
22. Koda LY, Shoemaker WJ, Baetge G, Bloom FE. Lithium treatment decreases blood pressure in genetically hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 1981;76(4):411-415.